

Männliche Infertilität bei Infektion und Entzündung

Der LOEWE-Schwerpunkt MIBIE

Von Wolfgang Weidner und Hamid M. Hossain



Kinderlosigkeit ist eines der drängenden Probleme der deutschen Gesellschaft und einer der Gründe für die vorhergesagte Abnahme unserer Bevölkerung um ca. 10 bis 20 Millionen bis zum Jahre 2050. Man schätzt, dass pro Jahr eines von sechs Paaren von ungewollter Kinderlosigkeit betroffen ist. Die Ursachen der Kinderlosigkeit verteilen sich je etwa zur Hälfte auf Mann und Frau. Dabei machen Infektionen und Entzündungen des männlichen Reproduktionstraktes mindestens 20% aller Fertilitätsstörungen aus. Als eine der Ursachen wird eine Veränderung der Spermienbildung im Hoden durch chronische Entzündungsprozesse oder Erreger diskutiert. Aufgrund der komplexen Ursachen kann die Aufklärung dieser Zusammenhänge nur bei einer engen Verzahnung von klinischer Kompetenz und basisorientierten molekularen Methoden gelingen.

■ Mit geschultem Blick erkennen Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie krankmachende Erreger auf Agarplatten.

Foto: Franz E. Möller

Der LOEWE-Schwerpunkt „Männliche Infertilität bei Infektion und Entzündung“ (MIBIE) setzt auf Schlüsselexperten, die in ihrer Synergie eine umfassende Bearbeitung infektiös entzündlicher Erkrankungen des männlichen Reproduktionstraktes erlauben. Die Identifizierung von krankheitsrelevanten molekularen Abläufen steht dabei im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Konzeption, wobei Untersuchungen zu Pathomechanismen von Hodenentzündungen (Orchitis) und Nebenhodenentzündungen (Epididymitis) auf molekularer, zellbiologischer, systembiologischer und klinischer Ebene vorgesehen sind. Ziel dieses transnational ausgerichteten Schwerpunktes ist es, grundlagen- mit krankheitsorientierter Forschung zur Erarbeitung verbesserter diagnostischer und therapeutischer Konzepte bei männlicher Infertilität zu verbinden.

Folgende vier Themenkomplexe möchten wir im Folgenden der Leserschaft näherbringen:

- Warum brauchen wir dringend neue Forschungsaktivitäten zur Unfruchtbarkeit beim Mann?
- Warum sind Forschungsaktivitäten zur Interaktion von Unfruchtbarkeit und Entzündung/Infektion sinnvoll?
- Was sind die Ziele und Konzepte des LOEWE-Schwerpunktes MIBIE?
- Warum glauben wir, dass unsere Universität ein idealer Standort für den entsprechenden Schwerpunkt ist?

Das Problem der Kinderlosigkeit

Seit Jahren kommt es zu einer abnehmenden Bevölkerungszahl in Deutschland. Die deutsche Presseagentur dpa (Abb. 1) meldete zuletzt 2009 eine massiv klaffende Schere zwischen den Sterbefällen und den Geburten, aus denen sich eine Abnahme unserer Bevölkerung um etwa zehn bis 20 Millionen bis zum Jahr 2050 errechnet. Eine der Ursachen hierfür ist sicher die Beobachtung, dass immer mehr Frauen im fortgeschrittenen Alter einen Kinderwunsch hegen, der nicht realisiert werden kann. Darüber hinaus ist es bekannt, dass auch die Spermaqualität nach neuesten europäischen Erhebungen bei 10% aller Männer gestört ist. Zusätzlich gilt, dass bei jedem zweiten Paar, das über einen unerfüllten Kinderwunsch berichtet, ein andrologischer (Co-)Faktor vorliegt. Bei derzeit 200.000 Paaren, die mit unerfülltem Kinderwunsch pro Jahr Hilfe suchen, liegt damit bei 100.000 Männern ein entsprechender Faktor vor.

Interaktion von Unfruchtbarkeit und Entzündung/Infektion

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat seit Jahrzehnten die Infektion und Entzündung der männlichen Samenwege und des Genitaltraktes als wichtige Ursache einer Unfruchtbarkeit identifiziert. Eigene Daten an 1834 konsekutiv untersuchten Männern mit Fertilitätsproblemen

■ Abb. 1: dpa-Meldung zu Geburten und Sterbefällen in Deutschland

(Abb. 2) zeigen, dass bei 8,5% sicher Infektionen und Entzündungen des Ejakulat-Traktes vorliegen. Darüber hinaus finden wir bei weiteren 24,5% aller Männer testikuläre Veränderungen, bei denen in etwa bei einem Drittel eine Entzündung im Hodengewebe nachgewiesen werden kann. Aus den genannten Zahlen errechnet sich, dass derzeit bei 10.000 Männern pro Jahr von einer gesicherten entzündlich bedingten Genese der Fruchtbarkeitsstörung ausgegangen werden kann. Bei weiteren 30.000 bis 50.000 Männern pro Jahr sind entsprechende Ursachen zu vermuten.

Ziele und Konzepte des LOEWE-Schwerpunktes

Übergeordnetes Ziel im LOEWE-Schwerpunkt MIBIE ist es, grundlagen- mit krankheitsorientierter Forschung zu verbinden, um damit die Basis für die Erarbeitung verbesserter diagnostischer und therapeutischer Konzepte bei männlicher Infertilität zu schaffen.



Hierfür gilt es zunächst, die Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirt bei Infektion und Entzündung umfassend zu erfassen, um dadurch infektiös-entzündliche Prozesse sowie krankheitsbedingte Fehlfunktionen im männlichen Reproduktionssystem ganzheitlich zu verstehen.

Untersuchungen zur Entstehung der Hoden- und Nebenhodenentzündung werden auf molekularer, zellbiologischer, systembiologischer und klinischer Ebene durchgeführt. Infektiös-entzündliche Ursachen der

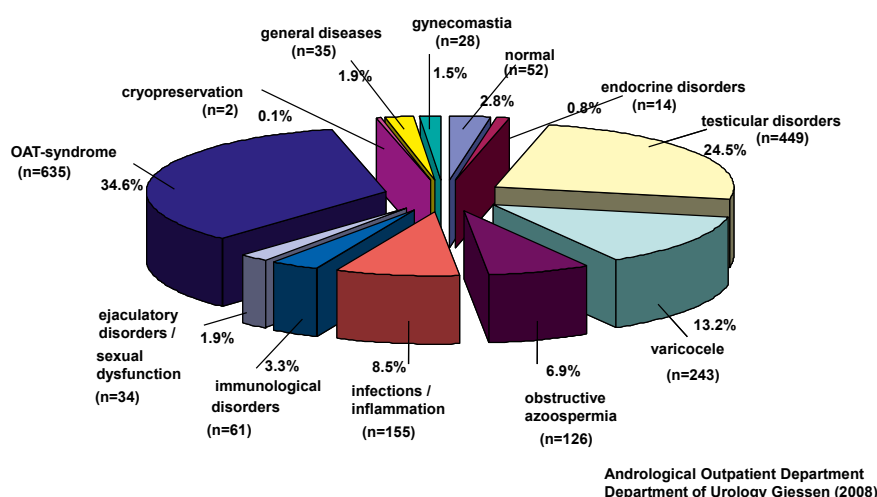
männlichen Infertilität werden mittels molekularer Signaturen, funktioneller Genomuntersuchungen, zellulärer Phänotypen sowie in Krankheitsmodellen und klinischen Studien untersucht. Zentrale Technologie-Plattformen bearbeiten hierzu Fragestellungen zur Metagenomik, Transkriptomik, Epigenomik, Proteomik und testikulären Morphologie und unterstützen hierbei den systematischen Ansatz. Mit Hilfe dieser modernen Methoden sollen neue Zielstrukturen identifiziert werden, welche einerseits eine frühere und präzisere Diagnostik erlauben und andererseits für individualisierte Therapieansätze nutzbar sein könnten.

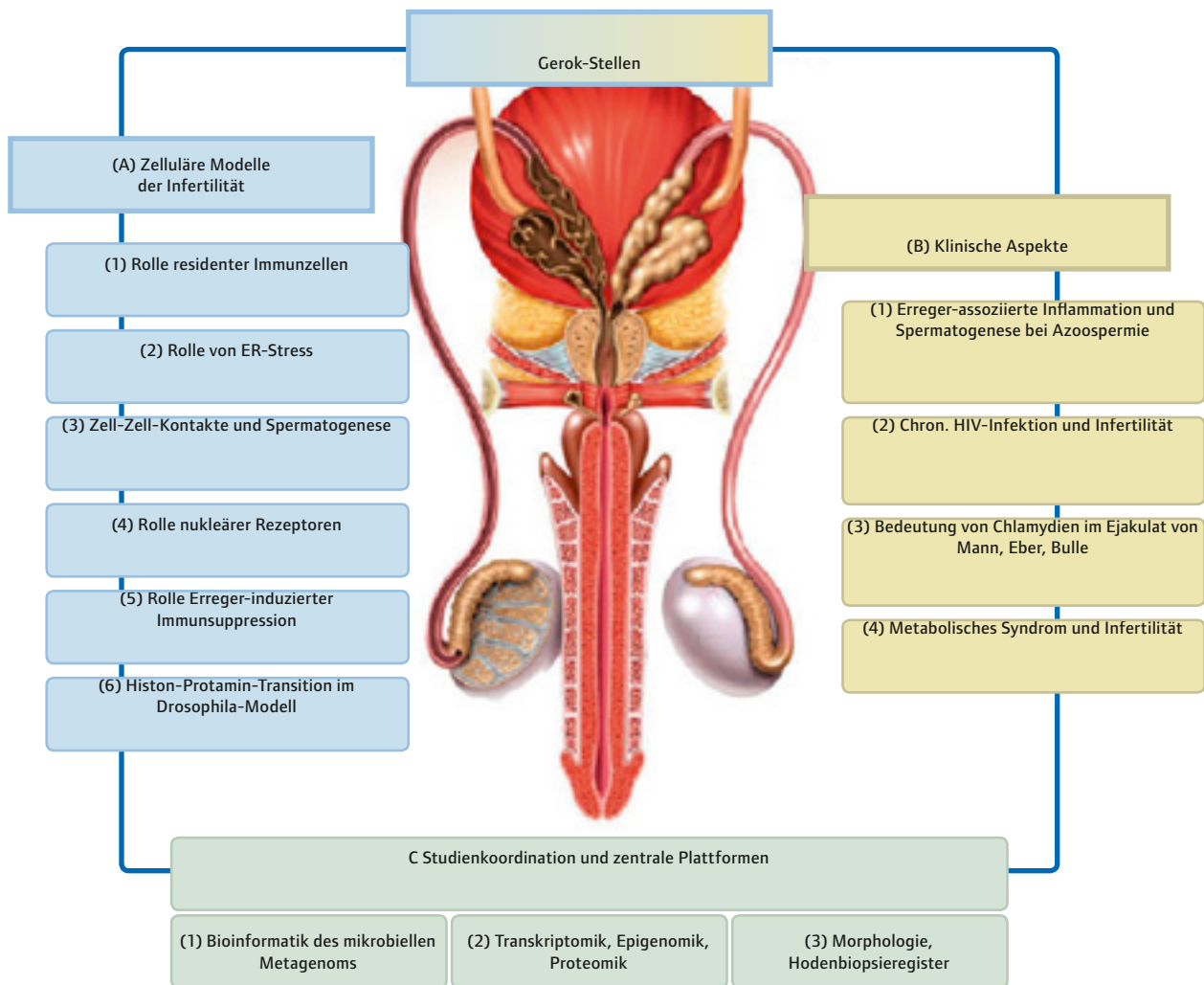
Die komplexen Fragestellungen im LOEWE-Schwerpunkt MIBIE können nur gemeinschaftlich beantwortet werden. Daher wird Interdisziplinarität in MIBIE groß geschrieben, und diese zeigt sich vor allem daran, dass alle relevanten wissenschaftlichen und klinischen Kompetenzen auf dem Gebiet der entzündlich-infektiös bedingten männlichen Infertilität der universitätsmedizinischen Standorte Gießen und Marburg zusammengeführt werden.

Der Aufbau der MIBIE-Gruppe ist in Abb. 3 wiedergegeben. Diese gibt einen Überblick über die Grundlagen orientierten und klinischen Untersuchungen, die vorgesehen sind. Die

■ Abb. 2: Fertilitätsprobleme bei Männern

Diagnosis of Consecutive 1834 Men with Fertility Problems





unter A genannten Projekte beziehen sich auf zelluläre Modelle der Unfruchtbarkeit, die unter B genannten Projekte auf die klinischen Aspekte der Wechselwirkung zwischen Erreger und Mensch und andere Spezies. Das Besondere des Schwerpunktes sind zentrale Plattformen, die eine zentrale Studienkoordination (in Kooperation mit dem Koordinierungszentrum für klinischen Studien (KKS) in Marburg), eine Infrastruktur- und Datenmanagement-Plattform sowie Techniken der molekularen Analytik auf Metagenom-, Transkriptom-, Epigenom- und Proteomebene nutzen, um neue Signalwege der Krankheitsprozesse zu erkennen. Ergänzt wird diese zentrale Einrichtung, die von allen Gruppen benutzt wird, von ei-

■ Abb. 3: Aufbau des LOEWE-Schwerpunktes „Männliche Infertilität bei Infektion und Entzündung“

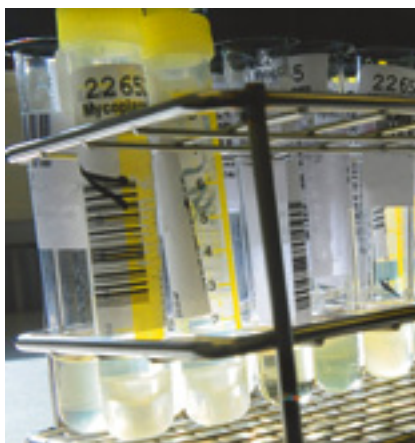
ner Plattform zur Hodenmorphologie, Zellbiologie und einer Hodengewebebank.

Antragsteller für das MIBIE-Projekt sind die Justus-Liebig-Universität Gießen (federführend) und die Philipps-Universität Marburg (Mittragsteller). Assoziiert sind die Fachhochschule Gießen-Friedberg, das Kinderwunschzentrum Mittelhessen in Wetzlar, die School of Veterinary Medicine Pennsylvania (USA), die RWTH Aachen und die Tierärztliche Hochschule Hannover.

Dem Steuerungskomitee gehören Prof. Dr. Wolfgang Weidner (Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universität Gießen) als wissenschaftlicher Koordinator und Sprecher, Dr. Hamid Hossain (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Gießen) als administrativer Koordinator und Prof. Dr. Trinad Chakraborty (Institut für Mikrobiologie, Universität Gießen), Prof. Dr. Andreas Meinhardt (Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Gießen), Prof. Dr. Axel Wehrend (Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere, Universität Gießen), Dr. Monika Fijak (Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Gießen) sowie Prof. Dr. Harald

Renz (Zentrallaboratorium, Universität Marburg) an.

Ergänzt werden die Plattformen durch die Aktivitäten zur Nachwuchsförderung. Zur Nachwuchsförderung ist eine spezielle Nachwuchsgruppe und so genannte Gerok-Stellen (Austauschstellen für den wissenschaftlichen Nachwuchs) eingerichtet worden. Die Graduiertenförderung wird in enger Kooperation mit dem Gießener Graduiertenzentrum für Lebenswissenschaften/International Giessen Graduate School for the Life Sciences (GGL) und dem PhD-Programm der Gießener lebenswissenschaftlichen Fachbereiche Human- und Veterinärmedizin, der Marburg University Research Academy für



den wissenschaftlichen Nachwuchs (MARA) und dem Science Support Center (SSC) in Marburg durchgeführt. Darüber hinaus soll der Schwerpunkt engstens mit dem ge-

planten Internationalen Graduiertenkolleg „Reproductive Health“ (Gießen/Melbourne) zusammenarbeiten.

Besonderheiten des MIBIE-Schwerpunktes in Mittelhessen

Der MIBIE-Schwerpunkt stützt sich auf die Reproduktionsmedizin, die eine der drei tragenden Forschungsschwerpunkte des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität darstellt. Er ist fest im Konzept „Human Life and its Resources“ unserer Universität verankert. Der Schwerpunkt MIBIE zeichnet sich durch die Vernetzung im Hessischen Zentrum für Reproduktionsmedizin aus, das von Klinikern und Grundlagenfor-

DIE AUTOREN

Wolfgang Weidner, Jahrgang 1947, ist 1993 aus Göttingen auf die Professur für Urologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen berufen worden. Seit dieser Zeit leitet er die Klinik und Poliklinik



Foto: Franz E. Möller

für Urologie, Kinderurologie und Andrologie. Die Urologische Klinik ist Ausbildungszentrum des European Board of Urology sowie der Europäischen Akademie für Andrologie. Besondere wissenschaftliche Schwerpunkte liegen im Bereich der Onkologie, urogenitalen Infektionen, der Andrologie und der penilen Chirurgie. Prof. Weidner ist Sprecher der DFG-Forschergruppe 181 zur „Male Factor

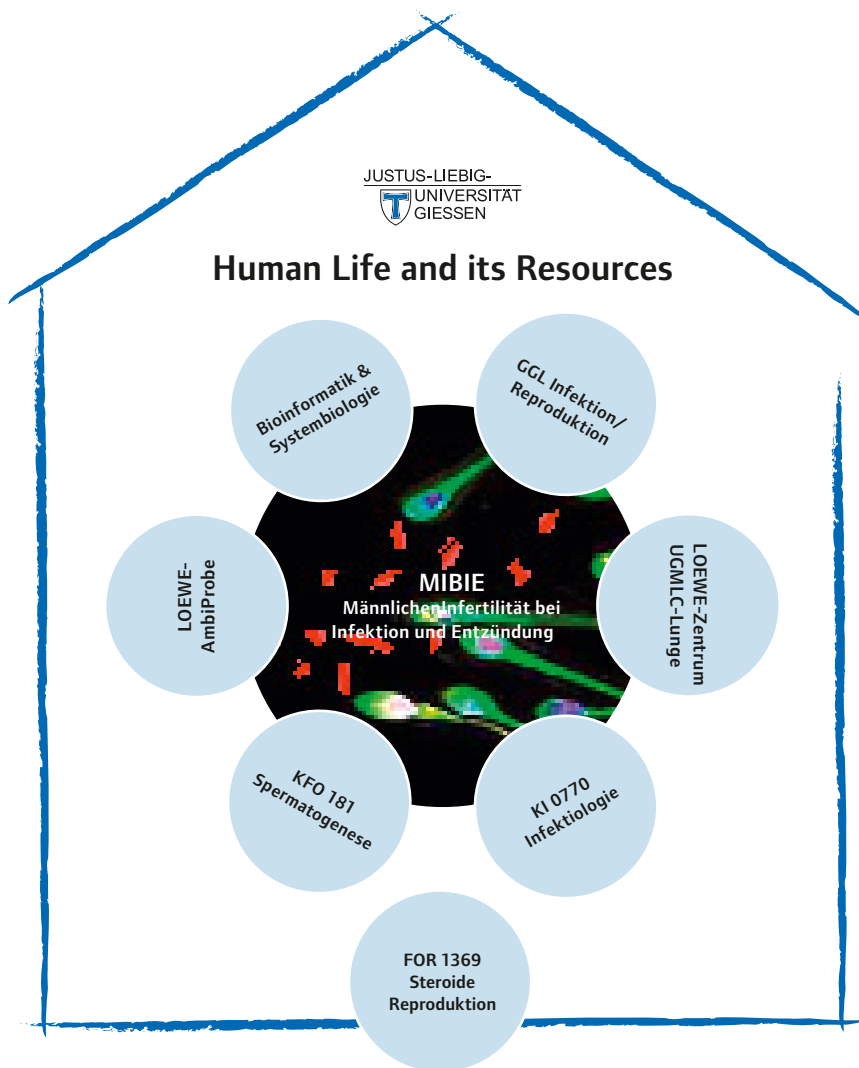
Infertility due to Impaired Spermatogenesis“ Gießen-Marburg und des LOEWE-Schwerpunktes MIBIE. Er war Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Gießen von 2004 bis 2006 und Dekan des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität von 2006 bis 2009. Im Jahr 2010 hat er den Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie als Präsident der Gesellschaft geleitet. Inzwischen ist er erneut zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Andrologie bis zum Jahr 2013 gewählt worden.

Hamid M. Hossain, Jahrgang 1968, studierte von 1988 bis 1995 an der Universität Gießen Humanmedizin. Im Anschluss an seine Tätigkeit als Arzt im Praktikum war er als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik II der Universität Gießen tätig. 1997: Approbation. 1998-2002: Assistenzarzt im Institut für Medizinische Mikrobiologie

der Universität Gießen und im Institut für Virologie der Universität Marburg. 2001: Promotion, 2002: Facharzt für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, ab 2003 als Gruppenleiter „Genomforschung“ am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Gießen. 2004: Ernennung zum Oberarzt, 2005: Gruppenleiter „Molekulare Mechanismen der Sepsis“ am University of Giessen Lung Center, 2007: Leitender Oberarzt am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Gießen, wo er seit 2008 Ärztlicher Leiter des gesamten diagnostischen Bereichs ist.



Foto: Franz E. Möller



■ Abb. 4: Derzeitiges Reproduktionsmedizinisches Forschungskonzept

schern sowohl vom humanmedizinischen wie auch vom veterinärmedizinischen Fachbereich getragen wird. Mitglieder von MIBIE koordinieren bereits jetzt klinische Forschergruppen, BMBF- und EU-Verbundprojekte, die die Forschungskonzeption mittragen (Abb. 4). Sie sind damit ein wesentlicher Schwerpunkt der universitären Bemühungen, lebenswissenschaftliche Aspekte an der Justus-Liebig-Universität zu bündeln. Das Besondere des Projektes ist, dass drei Universitäten, die Justus-Liebig-Universität in Gießen, die Philipps-Universität in Marburg und die Fachhochschule Gießen-Friedberg sowie zwei Fachbereiche, Human- und Veterinärmedizin, MIBIE tragen.

Langfristige Ziele

Langfristiges Ziel des MIBIE-Schwerpunktes ist eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie der infektiös-entzündlichen männlichen Infertilität, insbesondere bei bisher ungeklärter Azoospermie, d. h. bei Männern, die aufgrund entzündlicher Veränderungen im Bereich der Hoden nicht mehr ausreichend Samenzellen produzieren. Darüber hinaus ist die Einrichtung eines DFG-Sonderforschungsbereiches, der transregional ausgerichtet werden soll, eine anzustrebende Perspektive. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat diese Vorstellungen bereits anerkannt. Im Frühjahr 2010 ist erstmals ein Workshop in Gießen

durchgeführt worden, der vorhandene DFG-Aktivitäten in der Reproduktionsmedizin in einem Meeting zusammengefasst hat (Abb. 5). Nachfolge-Workshops sind bereits vereinbart, der nächste wird während des Reproduktionsmedizinischen Kongresses in Frankfurt 2011 durchgeführt werden.

Abschließend möchten wir zum Ausdruck bringen, dass die Verfasser davon überzeugt sind, dass die MIBIE-Arbeitsgruppe national und international eine führende Rolle in der Erforschung der unerklärten männlichen Infertilität einnehmen wird.

KONTAKT

Prof. Dr. Wolfgang Weidner
Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik und Poliklinik für Urologie,
Kinderurologie und Andrologie
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35392 Gießen
Telefon: 0641 99-44501
wolfgang.weidner@chiru.med.uni-giessen.de